

Modelos de crisis de ausencia en roedores

José R. Eguibar^{a,b*} y Ma. del Carmen Cortés^a

^aInstituto de Fisiología y ^bSecretaría General, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México

Recibido en su versión modificada: 2 de octubre de 2010

Aceptado: 15 de octubre de 2010

RESUMEN

Los modelos más empleados para el estudio de las crisis de ausencia son las ratas GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg) y las WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo/Rijswijk), en estas últimas se observa una zona de hiperexcitabilidad en la región perioral de la corteza somatosensorial la cual muestra descargas tipo espiga-onda donde existen alteraciones en los canales de sodio, lo que disminuye su umbral de disparo y desde donde se propagan las descargas hacia el tálamo y se sostienen a través del circuito talamocortical por vía del núcleo reticular y ventrobasal. En las ratas GAERS y WAG/Rij, las crisis de ausencia disminuyen significativamente con etosuximida y se incrementan con pentilinetetrazol, lo que establece homologías con otros modelos para el estudio de las crisis de ausencia. Al fenotipo de ratones con crisis de ausencia se agrega ataxia y en la mayoría se presentan alteraciones en la estructura de los canales de calcio, igual a lo que sucede en las ratas WAG/Rij. La rata *taiep* mutante de mielina muestra un síndrome neurológico consistente en temblor, ataxia, inmovilidad, epilepsia y parálisis. La epilepsia se caracteriza por descargas rítmicas de alto voltaje, principalmente durante la vigilia, con una frecuencia de alrededor de 6 Hz, que se incrementan con la administración de pentilinetetrazol y disminuyen con etosuximida. Mediante pruebas funcionales cerebrales se podrá discernir la región cortical donde se generan las crisis de ausencia en los humanos, lo que redundará en tratamientos más específicos y con menos efectos colaterales.

Palabras clave:

Ausencia, electroencefalografía, epilepsia, farmacoterapia, neurofisiología

SUMMARY

Animal models are a useful tool because it is possible to perform neuroanatomical, electrophysiological and pharmacological studies throughout their development. The most common models for experimental studies of absence seizures are the GAERS (Genetic Absence Epilepsy rat from Strasbourg) and the WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo from Rijswijk) rats. In WAG/Rij rats it has been demonstrated that the perioral region in the somatosensorial cortex shows a zone with hiperexcitability which is the origin of spike wave discharges (SWD). In fact, this cortical area shows modifications in sodium channels which increase the excitability of cortical neurons; for this reason, local application of phenytoin or lidocaine, which block sodium channels, reduce SWD. Ethosuximide decreases and pentilinetetrazol increases SWD in GAERS and WAG/Rij rats. At the Institute of Physiology in the Benemérita Autonomous University of Puebla we have obtained a myelin mutant rat called "*taiep*", which is the acronym of tremor, ataxia, immobility episodes, epilepsy, and paralysis. This model shows a SWD with higher frequency during awaking periods; the SWD increases with systemic administration of pentilinetetrazol and decreases with ethosuximide. All these findings in animal models are susceptible to be tested in human beings through magneto- and electro-encephalographic recording techniques to discern the source of this type of epilepsy. Thus, in biomedical research, animal models are useful tools to discern the neural and network alterations responsible for the absence seizures, and allow to design of more specific therapeutic options with fewer side effects.

Key words:

Absence, electroencephalography, epilepsy, pharmacotherapy, neurophysiology

Introducción

Con base en lo propuesto por la Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia, las crisis de ausencia se definen como una forma generalizada de epilepsia idiopática caracterizada por la pérdida súbita de la conciencia y una actividad eléctrica cortical anormal que abarca ambos hemisferios del cerebro con una frecuencia de descargas espiga-onda de 2.5 a 4 Hz. La incidencia de crisis de ausencia afecta entre dos y ocho de cada 100 000 niños menores de 16 años, con una

prevalencia de 2 a 10 % entre los niños con cualquier tipo de epilepsia.¹ Las crisis de ausencia están genéticamente determinadas ya que entre 16 y 45 % de los individuos tiene una historia familiar de epilepsia; la concordancia es de 70 a 85 % en gemelos homocigotos y hasta de 33 % en familiares de primer grado. Sin embargo, a pesar de varios esfuerzos no se ha podido determinar una causa genética única en el humano para este tipo de epilepsia.

Las crisis de ausencia en niños comienzan entre los tres y ocho años de edad (con un pico entre los seis y siete años). Generalmente los episodios de ausencia ocurren varias

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: José R. Eguibar. Apartado Postal 5-66, C.P. 72430 Puebla, Puebla, México. Tel. (222) 229 5500, extensión 5023. Fax: (222) 242 2682. Correo electrónico: jeguibar@siu.buap.mx

veces a lo largo del día y en ocasiones pueden presentarse hasta más de 200 en 24 horas, los cuales no son inducidos por estimulación visual o por cualquier otra modalidad sensorial. No se han encontrado evidencias de déficits metabólicos, neuropatológicos o neurológicos. Es probable que este tipo de epilepsia represente un problema de inmadurez, ya que los cambios fisiológicos asociados con la adolescencia, como la maduración cerebral, desempeñan un papel fundamental en la remisión de este tipo de epilepsia en la edad adulta.

Las crisis de ausencia se caracterizan conductualmente por pérdida de la conciencia de manera repentina, la cual se recupera completamente sin periodos de confusión asociada con el cesar de la actividad cortical anormal.² Los registros obtenidos mediante electroencefalograma en humanos muestran que durante una crisis de ausencia se presenta una "espiga bilateral sincrónica" y un patrón denominado "descarga espiga-onda"; la frecuencia de esta descarga es de alrededor de 3 Hz. A diferencia de otros tipos de epilepsia no se ha identificado un aura en las crisis de ausencia en humanos, de hecho, los sujetos que han presentado crisis de ausencia refieren no tener recuerdos de lo acontecido durante la crisis, cuya duración promedio es de tres a diez segundos.²

En la mayoría de los casos, las crisis de ausencia en humanos son tratadas con monoterapia; el mejor tratamiento es la etosuximida y le siguen en eficacia el valproato de sodio y la lamotrigina.³ Solo en un pequeño porcentaje de casos con crisis de ausencia es necesario recurrir a la politerapia, principalmente a la combinación de valproato de sodio y lamotrigina. En los pacientes con crisis de ausencia atípica u otras crisis generalizadas, la elección del tratamiento puede ser más compleja, con diferentes combinaciones de medicamentos para lograr un control adecuado tanto de los componentes electrofisiológicos como de los conductuales. Sin embargo, en todos están contraindicadas la carbamazepina, la tiagabina, y la vigabatrina debido a que incrementan las crisis de ausencia; mientras que la fenitoína, el fenobarbital y la gabapentina son ineficaces. En los modelos animales el valproato y la etosuximida también son los fármacos más eficaces (Cuadro I).³

Cabe la pena destacar que se ha demostrado que el valproato de sodio incrementa los niveles del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en el cerebro a través de inhibir su metabolismo e incrementar su síntesis, siendo este efecto más marcado en el cuerpo estriado.⁴ Adicionalmente, es

capaz de inhibir los canales de sodio voltaje-dependientes⁵ y la administración crónica de 200 mg/kg modifica también los niveles de noradrenalina, serotonina y dopamina en el cerebro.⁶ Dado que los mecanismos de acción del valproato de sodio pueden ser diversos se requiere buscar y experimentar con fármacos más específicos.

Por su parte, la etosuximida inhibe las crisis de ausencia a través de bloquear la corriente de calcio de bajo umbral tipo T (I_T), tanto en neuronas del núcleo reticular talámico como de la corteza cerebral. Adicionalmente bloquea la corriente de sodio resistente a la acción de la tetrodotoxina y también la corriente de calcio activada por potasio; estos efectos sobre diversos canales iónicos contribuyen a disminuir las descargas espiga-onda.⁷

Por último, la lamotrigina bloquea a los canales de sodio dependientes del voltaje y las corrientes neuronales mediadas por calcio, además, produce cambios en el metabolismo del GABA, particularmente en los ganglios basales.⁸ Es importante destacar que en niños con displasia cortical se han identificado cambios en la densidad de corrientes inducidas por aminoácidos excitatorios del tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) y también en las respuestas provocadas al administrar iontoforéticamente GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral,^{9,10} lo que apoya la hipótesis de que en la epilepsia se afectan las propiedades biofísicas de las neuronas y, por ende, de los circuitos neuronales del que forman parte.

De hecho, en estudios de biología molecular en crisis de ausencia de humanos se han observado cambios en las distintas subunidades de los péptidos que conforman a los receptores del GABA subtipo A ($GABA_A$). Estos receptores son los responsables de la inhibición rápida de la transmisión sináptica en el sistema nervioso central y también han sido implicados en varios modelos animales de ausencia, los cuales están formados por las subunidades α ($\alpha 1$ - $\alpha 6$), β ($\beta 1$ - $\beta 3$), γ ($\gamma 1$ - $\gamma 3$), δ , ϵ , π , θ y ρ ($\rho 1$ - $\rho 3$). La combinación más común es la que contiene dos subunidades α , dos β y una unidad δ o γ ; todas ellas forman un canal de cloro y producen una inhibición rápida postsináptica o una inhibición presináptica.

Muchos fármacos antiepilépticos actúan a través del incremento de la actividad de las neuronas que contienen a los receptores del tipo $GABA_A$, como los barbitúricos, las benzodiazepinas o los neuroesteroides.¹¹ Debido a esta complejidad estructural es frecuente que se presenten mutaciones que generan codones de terminación prematuros de la traducción del ácido ribonucleico mensajero de las distintas subunidades que los conforman y, por tanto, las proteínas son incompletas y se degradan tempranamente. Así se han descrito mutaciones puntuales en los receptores $GABA_A$, las denominadas tipo 1, 2 y 3, las cuales son heredadas con un patrón autosómico dominante y se han asociado con crisis de ausencia con o sin crisis febriles; estas alteraciones incluyen la epilepsia mioclónica severa de la infancia o síndrome de Dravet. Por otra parte, existen informes sobre crisis de ausencia asociadas con ataxia o crisis del tipo ausencia juvenil que se asocia también con alteraciones en los canales de calcio.⁷ Sin embargo, en la epilepsia de pequeño mal está contraindicada la prescrip-

Cuadro I. Efectos de los fármacos antiepilépticos en las crisis de ausencia en ratas GAERS y WAG/Rij

Suprime	Incrementa	Sin efecto
Etosuximida	Carbamazepina	Progabide
Valproato	Fenitoína	Lamotrigina
Trimetadiona	Vigabatrina	
Diazepam	Tiagabina	
Clonazepam	Gabapentina	
Nitrazepam		

ción de fármacos con acción sobre el sistema GABAérgico, ya que este neurotransmisor las exacerba.

De lo expuesto se desprende que los fármacos de primera elección para el tratamiento de las crisis de ausencia actúan, por una parte, sobre los canales iónicos voltaje-dependientes y selectivos para cationes, esto es, aquellos que participan en la despolarización de las neuronas del tálamo y la corteza cerebral; por otra parte, modulan la actividad GABAérgica en los ganglios basales. Estos hallazgos se correlacionan con las canalopatías que muestran los modelos de crisis de ausencia en ratones, así como las evidencias descritas en la corteza somatosensorial en las ratas WAG/Rij, con cambios en su excitabilidad cortical.¹²

Es necesario determinar con claridad en modelos animales las condiciones que produce esta alteración de la conciencia, mediante el estudio de los cambios en la actividad eléctrica cerebral evaluada con el electroencefalograma y el mapeo cerebral, para determinar cómo operan los circuitos neuronales y avanzar en el conocimiento de las causas de este tipo de epilepsia y, por ende, mejorar las opciones terapéuticas, incluyendo la terapia génica. Es importante destacar que los modelos animales son una herramienta útil para analizar con detalle las alteraciones anatómicas, fisiológicas y patológicas asociadas con los trastornos cerebrales, en particular con las crisis de ausencia. Otro aspecto por destacar es que los modelos animales son de utilidad para probar nuevos fármacos, en la búsqueda de maximizar su eficacia y disminuir sus efectos colaterales.

En las crisis de ausencia existen dos modelos bien caracterizados en ratas: las ratas GAERS (*genetic absence epilepsy rats from Strasbourg*) y las WAG/Rij (Wistar albina Glaxo/ Rijswijk). Ambos muestran una descarga espiga-onda bien definida (Figura 1). Se ha mostrado que la corteza occipital es la zona con mayor expresión de este tipo de descargas espiga-onda.¹³⁻¹⁵

Desde el punto de vista electrofisiológico, las crisis de ausencia se caracterizan por la actividad de espigas rítmicas de alto voltaje, signo patognomónico de esta epilepsia.¹⁶ El análisis mediante la transformada rápida de Fourier muestra un pico de frecuencia alrededor de los 6 Hz.¹⁷

En general, los modelos de crisis de ausencia muestran mayor susceptibilidad a drogas proconvulsivantes, particularmente el pentilenetetrazol. Por lo tanto, la administración sistémica de dosis bajas de pentilenetetrazol produce un

aumento significativo de la frecuencia de las descarga espiga-onda y de su duración.^{18,19}

Por otro lado, la administración sistémica de la droga anticonvulsivante prototípica de las crisis de ausencia, la etosuximida, muy eficaz en el ser humano, también disminuye la incidencia de las descargas espiga-onda en los dos grupos de ratas con crisis de ausencia.^{11,20}

Otros modelos de crisis de ausencia en ratas son los provocados farmacológicamente. Entre éstos se encuentran los inducidos por la administración de dosis bajas de pentilenetetrazol, por la administración de 5 a 10 mg/kg de THIP (4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo-[5,4-c]piridina-3-ol), agonista selectivo para el receptor GABA_A, o por la administración sistémica de AY-9944 (1,4-bis-[2-clorobenzilaminometil]-ciclohexano dihidrocloruro), un inhibidor de la biosíntesis de colesterol que produce crisis atípicas de ausencia.^{21,22}

Estos hallazgos abren la posibilidad para el diseño de nuevos fármacos con acción sobre estos canales para el tratamiento de las crisis de ausencia. De manera concomitantemente se deberá hacer un análisis detallado de las alteraciones de estos canales en los pacientes con crisis de ausencia, mediante técnicas electrofisiológicas de registro en rebanadas de tejido cerebral *in vitro*, exámenes de biología molecular como la transcriptasa reversa y la reacción en cadena de la polimerasa, permitirá correlacionar los patrones de descarga de las neuronas y la expresión de canales iónicos específicos con las descargas de tipo epiléptico que caracterizan a las crisis de ausencia.

Considerando los hallazgos neurofisiológicos en las crisis de ausencia se han propuesto distintas teorías acerca de su origen. En la "teoría centroencefálica" se propone que las crisis de ausencia se originan en el diencéfalo y en el tallo cerebral (Figura 2A). Gloor propuso la "teoría reticular", en la cual la formación reticular del tallo cerebral es el origen de las descarga tipo espiga-onda (Figura 2B). Investigaciones ulteriores mostraron que son el complejo ventrobasal y el núcleo reticular talámico los que generan descargas corticales generalizadas con una frecuencia de 3 a 7 Hz. El comportamiento neuronal oscilatorio del circuito talamocortical está comandado por el núcleo reticular talámico, que interviene en el flujo de información entre el tálamo hacia la corteza cerebral.^{23,24} El núcleo reticular talámico comprende principalmente neuronas que contienen GABA como transmisor y cuya activación produce un cambio en el patrón de descarga, desde uno en

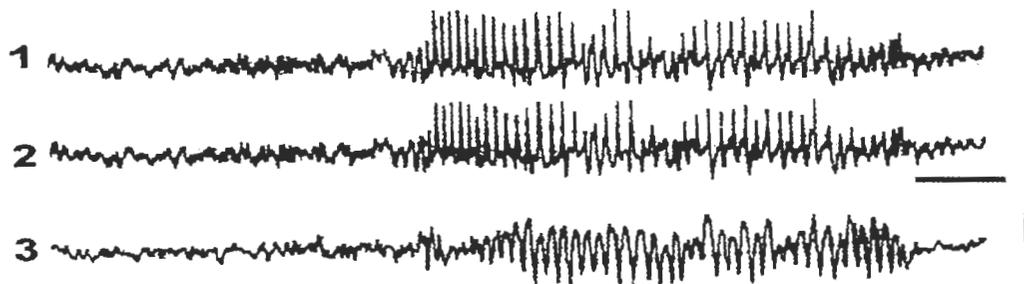


Figura 1. Patrón característico de descarga espiga-onda durante una crisis de ausencia en un rata WAG/Rij adulta. 1. En la corteza frontal. 2. En la corteza parietal. 3. En la corteza occipital. Las barras de calibración equivalen a tiempo = 1 segundo, amplitud = 500 µV. Modificado de referencia 15.

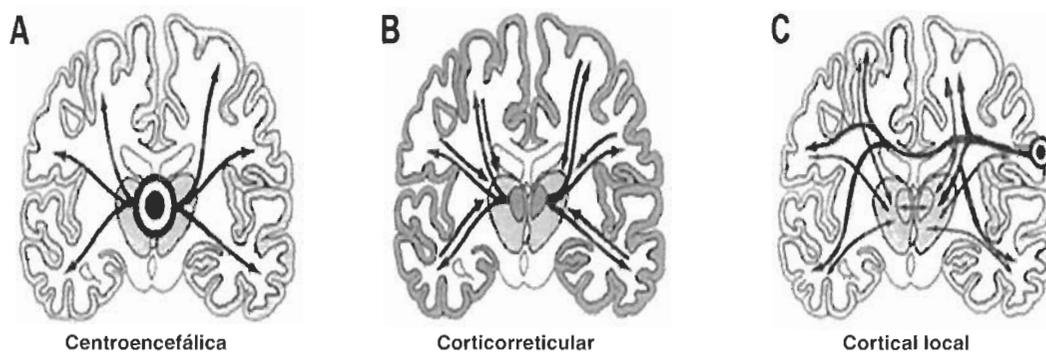


Figura 2. Esquema de las teorías sobre el origen de las crisis de ausencia. A) Teoría centroencefálica propuesta por Penfield: el tallo cerebral y el diencefalo serían las estructuras involucradas en la generación de las ausencias. B) Teoría corticorreticular de Gloor: la sustancia reticular del tallo cerebral es la responsable de las descargas rítmicas de alto voltaje que caracterizan a las ausencias. C) Teoría cortical focal de Meeren: una zona en la corteza cerebral somatosensorial en la región perioral es el foco de las crisis de ausencia. Modificado de la referencia 25.

espigas hacia otro de tipo meseta.²⁴ Por estudios en las ratas WAG/Rij sabemos que el foco se encuentra en la corteza somatosensorial y el circuito talamocortical es el que sostiene las descargas rítmicas de alto voltaje, lo que constituye la "teoría del foco cortical"²⁵ (Figura 2C).

De hecho, la corteza cerebral es la responsable del inicio de las crisis de ausencia, lo que ha sido mostrado en la rata WAG/Rij, donde el tálamo es la estructura cerebral que sostiene la ritmicidad de las descargas espiga-onda; que la talamectomía no inhiba las descargas espiga-onda indica que las ausencias se originan en la corteza cerebral.²⁶

En las últimas décadas estudios sistemáticos en las ratas WAG/Rij han podido mostrar que existe un área en la corteza somatosensorial primaria en la región perioral que muestra una hiperexcitabilidad y operaría como foco para las crisis de ausencia.²⁰ De hecho, la administración local de lidocaína a 2 % en el área de las vibrisas en la corteza somatosensorial primaria produce una disminución de las descargas espiga onda por alrededor de dos horas.¹⁴ También la administración tópica de fenitoína, un fármaco antiepiléptico que bloquea los canales de sodio, en esta zona cortical hiperexcitable inhibe las crisis de ausencia.²⁷ Es importante determinar si existen alteraciones corticales que produzcan focos de hiperexcitabilidad cortical en las ratas GAERS, lo que apuntaría a que existen alteraciones en la expresión o funcionamiento de los canales iónicos en las crisis de ausencia en ambos modelos.

Cabe la pena destacar que los agonistas GABAérgicos tipo A producen un incremento de las descargas tipo crisis de ausencia en ambos modelos de ratas,²⁰ lo que coincide con las descripciones clínicas, que han mostrado que los fármacos antiepilépticos que actúan a través del receptor GABA_A producen un incremento de este tipo de epilepsia,²⁰ por lo que están contraindicados como tratamiento de las ausencias. De hecho, datos experimentales muestran que la administración intratálamica de γ -vinil GABA, un inhibidor irreversible del neurotransmisor GABA, produce un aumento en la duración de las descargas espiga-onda en las ratas GAERS.²⁸ Por otro lado, la administración local de SCH

50911, un antagonista GABA_B, produce la disminución de las descargas espiga-onda,²⁹ lo que apoya un papel diferencial de los diferentes tipos de receptor al GABA en este trastorno neuronal.

Otros modelos de roedores con este tipo de epilepsia son aquellos en los que la mutación de un solo gen es la causa de las crisis de ausencia:

- Ratón *letárgico*: presenta una alteración en el cromosoma 2, el cual afecta a la subunidad β_4 del canal de calcio (Ca^{++}). El ratón muestra crisis motoras, descargas corticales de tipo espiga-onda con una frecuencia de 5 a 7 Hz, además de letargo y ataxia.
- Ratón *Stargazer*: presenta una mutación en el cromosoma 15, en una región que codifica para la subunidad γ_2 del canal Ca^{++} , que provoca ataxia, movimientos de cabeza (cabeceo) y prolongadas descargas de tipo espiga-onda con una frecuencia de 5 a 7 Hz.³⁰
- Ratón *Tottering*: una mutación en el cromosoma 8 codifica para la subunidad α_1 del canal de Ca^{++} ; el animal presenta ataxia, convulsiones y descargas espiga-onda de 5 a 7 Hz.³¹
- Ratón *Leaner*: presenta una mutación en el cromosoma 8 que codifica para la subunidad α_1 del canal de Ca^{++} , que ocasiona ataxia severa y descargas corticales tipo espiga-onda de 5 a 7 Hz; el animal muere al destete debido a las alteraciones del sistema nervioso central.³²
- Ratón *Mocha*: una mutación en el cromosoma 10 modifica la subunidad δ del complejo de las proteínas AP-3, complejo proteínico heterotetramérico involucrado en el transporte intracelular de proteínas asociadas con el lisosoma. Esta alteración causa ataxia, sordera, hiperactividad y descargas corticales espiga-onda de 5 a 7 Hz.³³
- Ratón *Ducky*: muestra una mutación del cromosoma 8 en la región que codifica para la subunidad α_2/δ_2 del canal de Ca^{++} . Presenta ataxia, discinesia paroxística, alteraciones de la marcha y descargas corticales punta-onda de 5 a 7 Hz. No sobrevive más de 35 días.³³

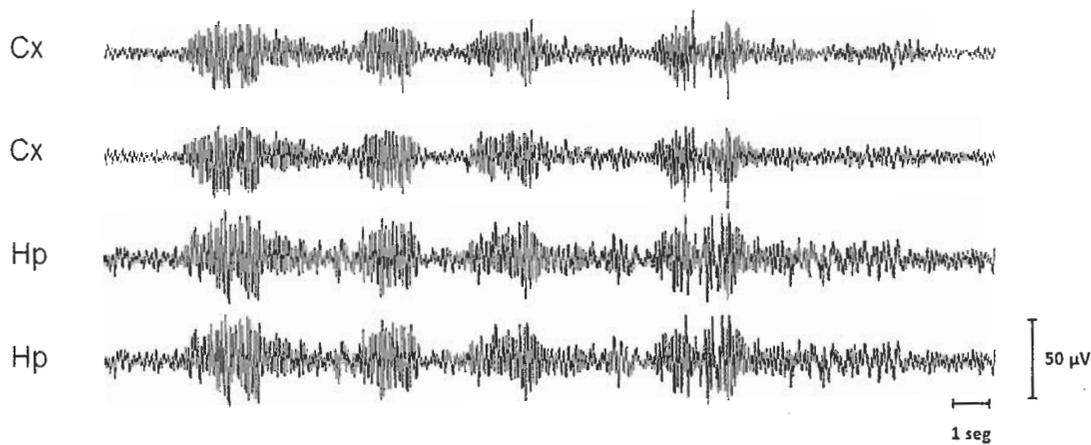


Figura 3. Descargas rítmicas de alto voltaje en la corteza y el hipocampo en una rata macho *taiep* adulta. La morfología corresponde a las descargas espiga-onda características de las crisis de ausencia. Cx = registro de la corteza cerebral en la superficie de la corteza frontal (el segundo corresponde a la corteza parietal), Hp = registro bipolar del hipocampo.

En conclusión, los modelos en ratones muestran un síndrome caracterizado por ataxia, crisis de ausencia y otras alteraciones neurológicas, que en la mayoría de los casos se asocian con canalopatías de las subunidades que conforman los distintos subtipos de canales de calcio y que pueden encontrarse tanto en los modelos de roedores como en tejidos humanos. Estos hallazgos pueden ser la base para sintetizar fármacos más eficaces y seguros que actúen sobre los patrones de descarga específicos en las redes neuronales involucradas en este tipo de epilepsia.

En nuestro laboratorio contamos con una rata mutante de la mielina denominada "*taiep*" (acrónimo de los signos neurológicos que presenta a lo largo de su desarrollo: temblor, ataxia, inmovilidad, epilepsia y parálisis).³⁴ Estas ratas muestran una hipomielinización inicial, seguida de una desmielinización progresiva del sistema nervioso central, sin que se altere el sistema nervioso periférico.^{35,36} Las alteraciones de la mielina en este mutante siguen un patrón de transmisión autosómico recesivo^{34,37} y se deben a una acumulación anormal de microtúbulos en el citoplasma y en los procesos de los oligodendrocitos.^{37,38} La acumulación de microtúbulos también se expresa en los oligodendrocitos en cultivo,^{39,40} los cuales muestran alteraciones en los mecanismos de transporte desde el retículo endoplásmico hacia la porción *cis* del aparato de Golgi,³⁷ debido al menos en parte a que el crecimiento de los microtúbulos se da tanto en la dirección de las manecillas del reloj (condiciones normales) como en dirección opuesta, característico en la rata *taiep*.⁴⁰ Debido a esta alteración, las proteínas de la mielina en los oligodendrocitos de la rata *taiep* no siguen una dirección desde el núcleo hacia los procesos (transporte anterógrado), lo que altera el transporte de proteínas y lípidos a los sitios de recambio de los constituyentes de la mielina y produce que sus niveles sean subnormales.⁴¹

Es probable que las alteraciones genéticas en el mutante se localicen en las proteínas asociadas con los microtúbulos como las dineínas y las kinesinas. En estudios del genoma de la rata *taiep* se ha podido establecer que existe una

alteración en el brazo largo del cromosoma 9 en una región cercana a estas proteínas asociadas con los microtúbulos,⁴² lo que explica los problemas de transporte intracelular en los oligodendrocitos en este mutante de la mielina.

Las alteraciones en la mielina son concomitantes a las alteraciones electrofisiológicas, ya que se produce un retraso progresivo con la edad del mutante en los potenciales provocados auditivos,⁴³ así como en los somatosensoriales y motores.^{44,45} En los registros realizados en nervios ópticos en condiciones *in vitro*, el potencial de acción compuesto tiene una morfología alterada con velocidades de conducción más lentas en todas las fibras nerviosas que lo conforman.⁴⁶ La conducción nerviosa se restablece, al menos en parte, con la administración en el baño de 4 aminopiridina (4-AP), un bloqueador de los canales rápidos de potasio, probablemente debido a exposición de la región paranodal por la desmielinización.

Adicionalmente se ha indicado que las respuestas monosinápticas en la médula espinal *in vitro* presentan una dispersión temporal de los potenciales postsinápticos excitatorios, lo que bloquea la transmisión monosináptica entre las fibras de los husos musculares (Ia) y las motoneuronas.⁴⁷ Respuestas similares de dispersión temporal de los potenciales postsinápticos excitatorios se han informado entre las sinapsis de las colaterales de Schaffé y las células piramidales de la región de CA₁ del hipocampo,^{48,49} lo que alteraría la transmisión de la información.

Otra característica electrofisiológica de la rata *taiep* es que presenta descargas rítmicas de alto voltaje con el patrón característico de espiga-onda (Figura 3), que asemejan a las crisis de ausencia que muestran las ratas GAERS y las WAG/Rij. De hecho, la administración sistémica de 20 mg/kg de pentilinetetrazol produce un aumento significativo de las descargas, tal como sucede con las ratas WAG/Rij.^{18,50,51} Por otra parte, la etosuximida, droga prototípica para el tratamiento de las crisis de ausencia, disminuye significativamente las crisis de ausencia en el mutante *taiep*, así como en las ratas GAERS y WAG/Rij (Figura 3).^{52,53}

Conclusiones

Cabe destacar que la etosuximida es el fármaco de primera elección para el tratamiento de las crisis de ausencia en seres humanos, así como en todos los modelos animales en roedores; este fármaco probablemente ejerza su actividad antiepiléptica a través de inhibir la región cortical de la corteza somatosensorial perioral responsable de las descargas que dan inicio a las espigas-onda características de las ausencias. Con la aplicación local de etosuximida en esta región cortical se podría determinar su efecto sobre los canales de calcio, dado que se ha identificado que estos canales se encuentran alterados en las ratas WAG/Rij y en distintos modelos de ratones, lo que abre la posibilidad para el diseño de drogas más eficaces y con menos efectos colaterales.

Por último, debemos destacar el papel del núcleo reticular talámico en el sostenimiento de la actividad disrítica del sistema talamocortical,²³ nivel al cual podría actuar la etosuximida. Se debe considerar que a la fecha la mayoría de los experimentos se ha realizado en ratas WAG/Rij, por lo que exploraciones electrofisiológicas detalladas en las ratas GAERS o *taiep* permitirá determinar las zonas de hiperexcitabilidad cortical que generan descargas tipo espiga-onda, establecer cómo se determinan las relaciones entre el tálamo y la corteza cerebral que sustentan las descargas rítmicas de alto voltaje y analizar las propiedades de sus canales iónicos, lo que permitirá generalizar los hallazgos hasta ahora obtenidos en uno de los modelos y transferirlos a estudios clínicos con estudios de análisis de imágenes que permitan discernir posibles focos de hiperactividad cortical.

Un reto aún importante es la síntesis de drogas con acción específica sobre los canales iónicos, lo que resultará en un tratamiento eficaz de las crisis de ausencia, en teoría con nulos efectos colaterales.

Los modelos animales son fundamentales para realizar investigaciones básicas que conduzcan a obtener tratamientos más eficientes para este tipo de epilepsia.

Agradecimientos

Este trabajo recibió apoyo de los proyectos VIEP-BUAP SAL/G/2010 y Conacyt 106694 y del Dr. Enrique Agüera Ibáñez, rector de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Agradecemos la participación como becarios de los alumnos Rodolfo C. Callejas y Karina Matamoros.

Referencias

- Crunelli V, Leresche N. Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci* 2002b;3:371-382.
- Yu L, Blumenfeld H. Theories of impaired consciousness in epilepsy. *Ann NY Acad Sci* 2009;1157:48-60.
- Stefan H, Snead III OC, EEG-Olofsson O. Typical and atypical absence seizures, myoclonic absences, and eyelid myoclonia. En: Engel J Jr, Pedley TA, editors. *Epilepsy. A comprehensive textbook*. 2nd edition. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp. 573-584.
- Löscher W. Valproate enhances GABA turnover in the substantia nigra. *Brain Res* 1989;501:198-203.
- MacLean MJ, MacDonald RL. Sodium valproate, but not ethosuximide, produce use and voltage-dependent limitation of high frequency repetitive firing of action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;237:1001-1011.
- Slevin JT, Ferrara LP. Chronic valproate acid therapy and synaptic markers of amino acid neurotransmission. *Neurology* 1985;35:728-731.
- Crunelli V, Leresche N. Block of thalamic T-type Ca²⁺ channels by ethosuximide is not the whole story. *Epilepsy Curr* 2002a;2:53-56.
- Löscher W, Hönack D, Bioms-Funke P. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) induces alterations in GABA metabolism and turnover in discrete areas of rat brain and reduces neuronal activity in substantia nigra pars reticulata. *Brain Res* 1996;735:208-216.
- André V, Pineau N, Motte JE, Marescaux C, Nehlig A. Mapping of neuronal networks underlying generalized seizures induced by increasing doses of pentylenetetrazol in the immature and adult rat: a c-Fos immunohistochemical study. *Eur J Neurosci* 1998;10:2094-2106.
- Matheron GW, Cepeda C, Hurst RS, Flores-Hernández J, Mendoza D, Levine MS. Neurons recorded from pediatric epilepsy surgery patients with cortical dysplasia. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 6):S162-S167.
- Kang JQ, Macdonald RL. Making sense of nonsense GABA_A receptor mutations associated with genetic epilepsies. *Trends Mol Med* 2009;15:430-438.
- Meeren HK, Pijn JP, Van Luijtelaar EL, Coenen AM, Lopes da Silva FH. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci* 2002;22:1480-1495.
- Danober L, Deransart C, Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C. Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Prog Neurobiol* 1998;55:27-57.
- Sitnikova E, van Luijtelaar G. Electroencephalographic characterization of spike-wave discharges in cortex and thalamus in WAG/Rij rats. *Epilepsia* 2007;48:2296-2311.
- Midzyanovskaya IS, Kuznetsova GD, Vinogradova LV, Shatskova AB, Coenen AM, van Luijtelaar G. Mixed forms of epilepsy in a subpopulation of WAG/Rij rats. *Epilepsy Behav* 2004;5:655-661.
- Shaw FZ. Is spontaneous high-voltage rhythmic spike discharge in Long Evans rats an absence-like seizure activity? *J Neurophysiol* 2004;91:63-77.
- Steriade M. Neuronal types and circuits in sleep and epilepsy. En: Steriade M, editor. *Neuronal substrates of sleep and epilepsy*. New York, USA: Cambridge University Press; 2003. pp. 13-88.
- Brailowsky S, Montiel T, Boehrer A, Marescaux C, Vergnes M. Susceptibility to focal and generalized seizures in Wistar rats with genetic absence-like epilepsy. *Neurosci* 1999;93:1173-1177.
- Coenen AML, van Luijtelaar ELJM. Genetic animal models for absence epilepsy: A review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav Gen* 2003;33:635-655.
- Manning JP, Richards DA, Bowery NG. Pharmacology of absence epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:542-549.
- Vergnes M, Marescaux C, Micheletti G, Depaulis A, Rumbach L, Warter M. Enhancement of spike and wave discharges by gabamimetic drugs in rats with spontaneous petit-mal-like epilepsy. *Neurosci Lett* 1984;44:91-94.
- Smith KA, Bierkamper GG. Paradoxical role of GABA in a chronic model of petit mal (absence) - like epilepsy in the rat. *Eur J Pharmacol* 1990;176:45-55.
- Steriade M, McCarley. Synchronized brain oscillations and their disruption by ascending brainstem reticular influxes. En: Steriade M, McCarley, editors. *Brain control of wakefulness and sleep*. New York, USA: Plenum Press; 1990. pp. 345-378.
- Vergnes M, Marescaux C, Depaulis A, Micheletti G, Warter JM. Spontaneous spike and wave discharges in thalamus and cortex in a rat model of genetic petit mal-like seizures. *Exp Neurol* 1987;96:127-136.
- Meeren H, van Luijtelaar G, Lopes da Silva F, Coenen AM. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch Neurol* 2005;62:371-376.
- Steriade M, Contreras D. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. I. Role of neocortex and thalamus. *J Neurophysiol* 1998;80:1439-1455.
- Gurbanova AA, Aker R, Berkman K, Onat FY, van Rijn CM, van Luijtelaar G. Effect of systemic and intracortical administration of phenytoin in two genetic models of absence epilepsy. *Br J Pharmacol* 2006;148:1076-1082.
- Liu Z, Vergnes M, Depaulis A, Marescaux C. Evidence for a critical role of GABAergic transmission within the thalamus in the genesis and control of absence seizures in the rat. *Brain Res* 1991;545:1-7.
- Mirsky AF, Duncan CC, Myslobodsky MS. Petit mal epilepsy: a review and integration of recent information. *J Clin Neurophysiol* 1986;3:179-208.
- Letts VA, Felix R, Biddlecome GH, Arikath J, Mahaffey CL, Valenzuela A, et al. The mouse stargazer gene encodes a neuronal Ca²⁺-channel gamma subunit. *Nat Gen* 1998; 19:340-347.
- Fletcher CF, Lutz CM, O'Sullivan TN, Shaughnessy JD, Hawkes R, Frankel WN, et al. Absence epilepsy in tottering mutant mice is associated with calcium channel defects. *Cell* 1996;87:607-617.
- Noebels JL. A single gene error of noradrenergic axon growth synchronizes central neurons. *Nature* 1984;310:409-411.
- Sarkisian MR. Overview of the current animal models for human seizure and epileptic disorders. *Epilepsy Behav* 2001;2:201-216.
- Holmgren B, Urbá-Holmgren R, Riboni L, Vega-SaenzdeMiera EC. Sprague Dawley rat mutant with tremor, ataxia, tonic immobility episodes, epilepsy and paralysis. *Lab Anim Sci* 1989;39:226-228.

35. **Duncan ID, Hoffman RL.** Schwann cell invasion of the central nervous system of the myelin mutants. *J Anat* 1997;190:35-49.
36. **Lunn KF, Clayton MK, Duncan ID.** The temporal progression of the myelination defect in the *taiep* rat. *J Neurocytol* 1997;26:267-281.
37. **Couve E, Cabello F, Krsulovic J, Roncagliolo M.** Binding of microtubules to transitional elements in oligodendrocytes of the myelin mutant *taiep* rat. *J Neurosci Res* 1997;47:573-581.
38. **Duncan ID, Lunn KF, Holmgren B, Urbá-Holmgren R, Brignolo-Holmes L.** The *taiep* rat: a myelin mutant with an associated oligodendrocyte microtubular defect. *J Neurocytol* 1992;21:870-884.
39. **O'Connor LT, Gotees BD, Couve E, Song J, Duncan ID.** Intracellular distribution of myelin protein gene products is altered in oligodendrocytes of the *taiep* rat. *Mol Cell Neurosci* 2000;16:396-407.
40. **Song J, O'Connor LT, Yu W, Baas PW, Duncan ID.** Microtubule alterations in cultured *taiep* rat oligodendrocytes lead to deficits in myelin membrane formation. *J Neurocytol* 1999;28:671-683.
41. **Möller JR, Durr PG, Quarles RH, Duncan ID.** Biochemical analysis of myelin proteins in a novel neurological mutant: the *taiep* rat. *J Neurochem* 1997;69:773-779.
42. **Li FY, Song J, Duncan ID.** Mapping of *taiep* rat phenotype to rat chromosome 9. *Mamm Genome* 2003;14:703-705.
43. **Roncagliolo M, Benítez J, Eguibar JR.** Progressive deterioration of central components of auditory brainstem responses during postnatal development of the myelin mutant *taiep* rat. *Audiol Neurootol* 2000;5:267-275.
44. **Benítez J, Holmgren B, Eguibar JR, Roncagliolo M.** Multimodal sensory evoked potentials in a rat model of demyelinating diseases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;103:189.
45. **Eguibar JR, Cortés MC, Roncagliolo M.** The myelin mutant rat *taiep* showed an alteration in the central components of somatosensory and motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 2008;119:S153.
46. **Roncagliolo M, Schlageter C, León C, Couve E, Bonansco C, Eguibar JR.** Developmental impairment of compound action potential in the optic nerve of myelin mutant *taiep* rats. *Brain Res* 2006;1067:78-84.
47. **Fuenzalida M, Roncagliolo P, Bonansco C, Roncagliolo M.** Immature developmental pattern of the monosynaptic reflex in isolated spinal cord of glial mutant *taiep* rats. *Dev Brain Res* 2004;153:197-202.
48. **Bonansco C, Fuenzalida M, Roncagliolo M.** Altered synaptic and electrical properties of lumbar motoneurons in the neurological glial mutant *taiep* rat. *Exp Brain Res* 2004; 156:104-110.
49. **Bonansco C, Fuenzalida M, Olivares V, Molina C, Roncagliolo M.** Asynchronous transmission in the CA3-CA1 hippocampal synapses in the neurological mutant *taiep* rat. *J Neurosci Res* 2007;85:223-229.
50. **Callejas-Rojas RC.** Caracterización electrofisiológica y farmacológica de las crisis de ausencia en el mutante de mielina *taiep*. Tesis para obtener el título de Médico, Cirujano y Partero. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Abril de 2009. pp. 47
51. **Cortés MC, Eguibar JR.** Rhythmic recruiting responses are higher during drowsy state in the myelin mutant rat *taiep*. [Submitted for publication to *Epilepsy* 2010.]
52. **Cortés MC, Callejas RC, Eguibar JR.** *Taiep* rats showed high voltage rhythmic spikes. Society for Neuroscience XXXVI Annual Meeting, San Diego, USA, November 2007; session 492.
53. **Eguibar JR, Cortés MC.** El mutante de mielina *taiep* como un modelo de crisis de ausencia. *Gac Med Mex* 2010;146:11-18.